

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-159381

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 D 401/12
403/12
405/14

識別記号

2 3 9
2 3 3
2 1 1

庁内整理番号

6761-4C
6761-4C
6761-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)7月2日

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全14頁)

⑮ 発明の名称 ピリミドン誘導体及びその製造方法

⑯ 特 願 昭61-306575

⑰ 出 願 昭61(1986)12月24日

⑱ 発 明 者 柏 葉 憲 明 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レボ株式会社内

⑲ 発 明 者 平 川 信 彦 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レボ株式会社内

⑳ 発 明 者 松 本 一 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レボ株式会社内

㉑ 発 明 者 関 根 安 男 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レボ株式会社内

㉒ 出 願 人 富士レボ株式会社 東京都新宿区下落合4丁目6番7号
最終頁に続く

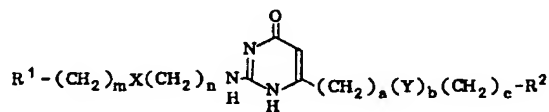
明 細 書

1. 発明の名称

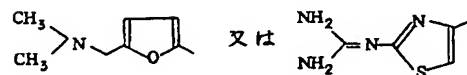
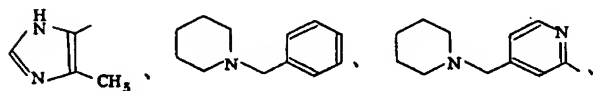
ピリミドン誘導体及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

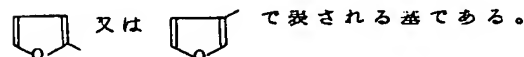
(1) 一般式



で表されるピリミドン誘導体(式中、R¹は

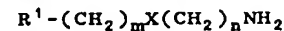


で表される基であり、R²は 、

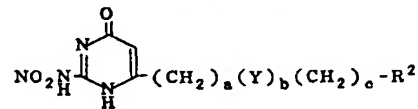


Xは酸素原子又は硫黄原子であり、Yは硫黄原子又はスルフィニル基である。a、b、c及びmは0又は1、nは2又は3である。)

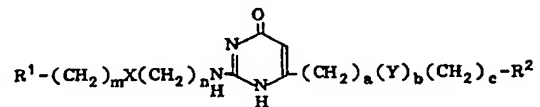
(2) 一般式



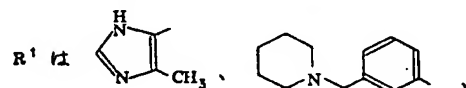
で表されるアミン誘導体と一般式

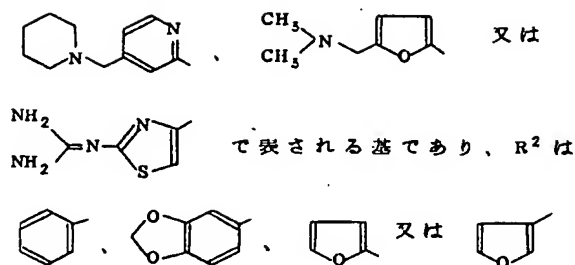


で表されるニトロアミノピリミドン誘導体とを反応させることからなる、一般式



で表されるピリミドン誘導体の製造方法(式中、



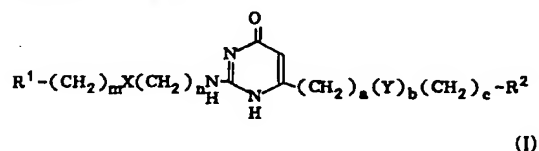


で表される基である。 X は酸素原子又は硫黄原子であり、 Y は硫黄原子又はスルフィニル基である。 a, b, c 及び m は0又は1であり、 n は2又は3である。)

3. 発明の詳細な説明

〔発明の技術分野〕

本発明は一般式



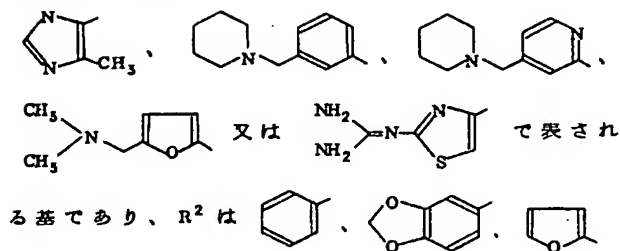
は、胃酸の分泌過多であるとされ、これは対処するためのいわゆる抗潰瘍剤として抗コリン作用を有する化合物、あるいは胃酸を中和する作用を有する化合物が提案されている。また、胃酸の分泌はヒスタミン H_2 受容体の刺激によることが知られており、置換フェノキシプロピルアミド誘導体のあるものがヒスタミン H_2 受容体拮抗作用を有して胃酸の分泌を抑制することも知られている(特開昭53-149936号公報、特開昭55-130947号公報、特開昭56-7760号公報、特開昭56-8352号公報、特開昭56-115750号公報等)。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、抗コリン作用を有する化合物からなる薬剤は、副作用が強いため抗潰瘍剤としては使用されなくなっている。また胃酸を中和するための薬剤は持続性が乏しく、その改善が望まれていた。

さらに、従来のヒスタミン H_2 受容体拮抗作用を有している化合物に対しては、この作用がより強く、それに伴ない胃酸分泌抑制作用が増強し、持

(式中、 R^1 は



又は で表される基である。 X は酸素原子又は

硫黄原子であり、 Y は硫黄原子又はスルフィニル基である。 a, b, c 及び m は0又は1であり、 n は2又は3である。)で表されるピリミドン誘導体及びその製造方法に関する。

〔産業上の利用分野〕

本発明の前記一般式(I)で表されるピリミドン誘導体は抗消化性潰瘍作用を有する化合物である(下記試験例参照)。

〔従来の技術〕

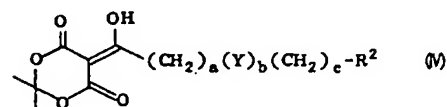
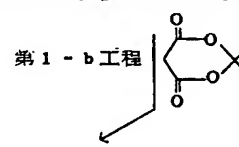
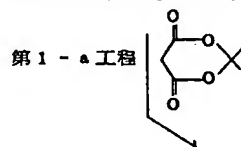
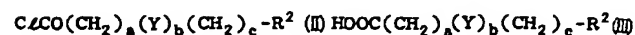
胃あるいは十二指腸に潰瘍が生ずる最大の原因

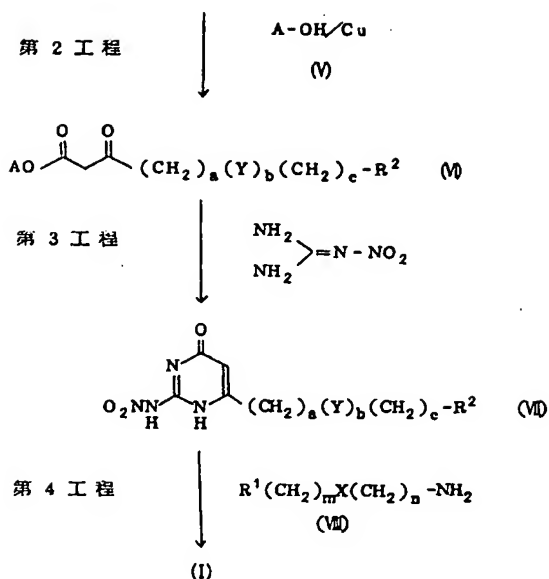
続性があり、かつ胃粘膜保護作用のある抗消化性潰瘍治療薬としてより望ましい薬効が期待できる化合物の出現が望まれていた。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者等は従来の欠点を克服すべく鋭意検討した結果、本発明を見出し完成した。

本発明の前記一般式(I)で表されるピロリドン誘導体は、以下の反応式に従い製造することができる。





(式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2, a, b, c, m, n, \text{X}$ 及び Y は前記と同じであり、 A は低級アルキル基である。)

〔第1-a工程〕

本工程は、前記一般式(II)で表される酸塩化物と

反応は溶媒中で行うことが望ましく、例えば、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタン (DME)、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド (DMF) 等のアミド類を使用することができる。

反応は $-10 \sim 100$ で進行するが $0 \sim 50$ ℃で行うことが効率よく反応が進行する点で好ましい。

〔第1-b工程〕

本工程は前記一般式(III)で表されるカルボン酸とメルドラム酸とを反応させ、前記一般式(IV)で表されるアシルメルドラム酸誘導体を製造するものである。

本工程の原料であるカルボン酸は、工業的に入手容易な化合物であり、例えば、安息香酸、3,4-メチレンジオキシ安息香酸、3,4-メチレンジオキシフェニル酢酸、3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸、2-フラニルメチル酢酸、3-フラニルメチルチオ酢酸、2-フラ

メルドラム酸とを反応させ、前記一般式(V)で表されるアシルメルドラム酸誘導体を製造するものである。

本工程の原料である前記一般式(II)で表される酸塩化物は、工業的に入手容易な化合物であり、例えば安息香酸クロライド、3,4-メチレンジオキシ安息香酸クロライド、3,4-メチレンジオキシフェニル酢酸クロライド、3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸クロライド、2-フラニルメチルチオ酢酸クロライド、3-フラニルメチルチオ酢酸クロライド、2-フラニルメチルチオ酢酸クロライド-S-オキシド等を使用することができる。

一方、メルドラム酸も工業的に入手容易な化合物である。

本工程を効率よく実施するためには、アミンの存在下に行うことが好ましく、例えば、ピリシン、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 等の有機塩基を使用することができる。

ニルメチルチオ酢酸-S-オキシド等を使用することができる。

本工程を効率よく実施するシアノ酸エステルが存在下に行うことが好ましく、例えば、シアノリン酸ジメチル、シアノリン酸ジエチル、シアノリン酸ジプロピル、シアノリン酸ジブチル等を使用することができる。

反応は溶媒中で行うことが望ましく、例えば、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル類、ジクロルメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素等を用いることができる。

反応は $-10 \sim 100$ で進行するが、効率よく反応を行うには $0 \sim 50$ ℃が好ましい。

〔第2工程〕

本工程は銅の存在下前記一般式(VI)で表されるアシルメルドラム酸誘導体と前記一般式(VII)で表されるアルコール類とを反応させることにより、前記一般式(VIII)で表される β -ケトエステル誘導体を製造するものである。

前記一般式(V)で表される化合物としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルコールを挙げることができる。

本工程の反応は銅の存在下に行うことにより円滑に進行する。銅は粉体を使用することが好ましく、その使用量は所謂、触媒量である。

本工程は、溶媒中で行うことが望ましく、ベンゼン、トルエン、THF、DME、ジオキサン等の不活性溶媒等を使用することができるが、前記一般式(V)の低級アルコールをそのまま溶媒として使用することもできる。

反応は50～120℃で行うことができる。効率よく簡便に反応を行うには上記温度範囲にある上記溶媒の還流温度で行うことが望ましい。

〔第3工程〕

本工程は塩基の存在下、前記一般式(V)で表されるβ-ケトエステル誘導体とニトログアニジンとを反応させ、前記一般式(VI)で表されるニトロアミノピリミドン誘導体を製造するものである。

前記一般式(V)で表されるアミン誘導体、例えば、2-[(5-メチル-4-イミダゾリル)メチルチオ]エチルアミンは4-メチル-5-イミダゾールメタノール塩酸塩と酢酸中で反応させることにより容易に合成できる化合物である(特公昭57-32063)。又、他のアミン誘導体も同様に合成できる(特開昭56-40475、特開昭54-61167、特開昭58-170779及び特開昭56-7760など参照)。

これらの化合物としては、例えば、2-[(5-メチル-4-イミダゾリル)メチルチオ]エチルアミン、2-[(2-グアニル-4-チアゾリル)メチルチオ]エチルアミン、2-[(5-ジメチルアミノメチル-2-フラニル)メチルチオ]エチルアミン、3-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミン、3-[4-(ピペリジノメチル)ピリジル-2-オキシ]プロピルアミン等を使用することができる。

反応は、溶媒中で行うことが望ましく、例えば、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、

本工程は、塩基の存在下に行うことが必要である。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルコキシドの他、ナトリウムヒドリド、リチウムアミド等を使用することができる。

本工程は溶媒中で行うことが望ましく、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、DME、ジオキサン等のエーテル類の他DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)等を使用することができる。

反応は50～150℃で円滑に進行する。反応を行うには前記した還流温度で行うことが好ましい。

〔第4工程〕

本工程は、前記一般式(VI)で表されるニトロアミノピリミドン誘導体と前記一般式(VII)で表されるアミン誘導体とを反応させることにより前記一般式(I)で表されるピリミドン誘導体を製造するものである。

エトキシエタノール等のアルコール類、アセトニトリル、プロヒオニトリル等のニトリル類の他、DMF、ジオキサン、ピリジン等を使用することが好ましい。

反応は50～150℃で円滑に進行する。

尚、本発明の前記一般式(I)で表されるピリミドン誘導体は通常の方法に従い酸と反応させることにより対応する酸付加塩に変えることができる。酸としては無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸等、有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸等を使用することができる。

〔作用〕

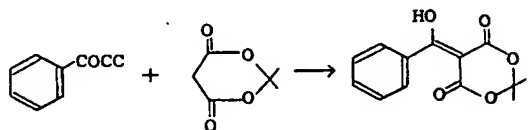
本発明の式(I)で表されるピリミドン誘導体は、何れも優れたヒスタミンH₂受容体拮抗作用にもとづく胃酸分泌抑制作用を有しさらに胃粘膜保護作用も有していて、抗消化性潰瘍剤として使用することができる。これらの化合物は、経口投与以外に、静脈内、皮下または筋肉内に投与し得る。そのため、これらの化合物は、種々の投与形態、

たとえば錠剤、カプセル、液体または坐薬等の形で使用することができる。

以下、実施例、参考例及び試験例により本発明を更に詳細に説明する。

〔実施例〕

参考例 1 (第 1 工程)

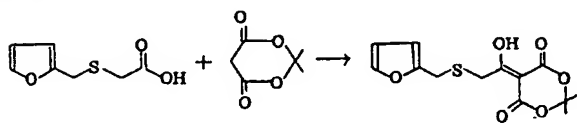


メルドラム酸 (7.2 g) をジクロルメタン (35 ml) に溶解し、窒素気流中、氷冷下、ピリジン (7.9 g) のジクロルメタン溶液 (20 ml) を加えた。次いで、安息香酸クロリド (8.4 g) のジクロルメタン溶液 (1.5 ml) を滴下した。

氷冷下で 1 時間、室温で 1 時間攪拌後、反応溶液をジクロルメタンで稀釈し、5 % 塩酸水で洗浄後乾燥した。

ジクロルメタンを留去し、ベンゾイルメルドラム酸を得た。引きつづき以下参考例 8 の反応に付

参考例 5



メルドラム酸 (7.2 g)、2-フルフリル酢酸 (9.0 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、氷冷攪拌下、シアノリン酸ジエチル (12.2 g) を加え、次いで、トリエチルアミン (15.7 g) を滴下した。

氷冷下で 1 時間、室温で 2 時間攪拌後、溶媒を留去し、残渣をジクロルメタンにとり、5 % 塩酸、水で洗浄し、乾燥した。引きつづき以下参考例 12 の反応に付した。

参考例 6 ~ 7

以下参考例 5 と同様に反応を行い表 2 の結果を得た。得られた化合物は引きつづき参考例 13 ~ 14 のそれぞれの反応に付した。

した。

参考例 2 ~ 4

以下参考例 1 と同様に反応を行い表 1 の結果を得た。得られた化合物は引きつづき参考例 9 ~ 11 のそれぞれの反応に付した。

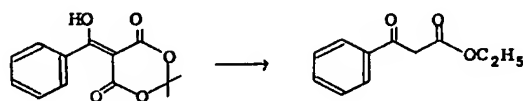
表 1

参考例	生成物	名 称
2		3,4 - メチレンジオキシ ベンゾイルメルドラム酸
3		3,4 - メチレンジオキシ フェニルアセチルメルドラ ム酸
4		3 - (3,4 - メチレンジオ キシフェニル) プロピオニル メルドラム酸

表 2

参考例	生成物	名 称
6		3 - フラニルメチルチオ アセチルメルドラム酸
7		2 - フラニルメチルチオアセ チルメルドラム酸 - S - オキ シド

参考例 8 (第 2 工程)



参考例 1 で得たベンゾイルメルドラム酸を精製することなく、エタノール (100 ml) に溶解し、銅粉 (少量) を加え、2 時間還流した。

銅粉を除去し、母液を減圧乾燥し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(3%酢酸エチル-ベンゼン)に付し、3-フェニル-3-オキソプロピオン酸エチル(8.5g、74%参考例1)を得た。

IR(cm^{-1}): 1745, 1688 (film)

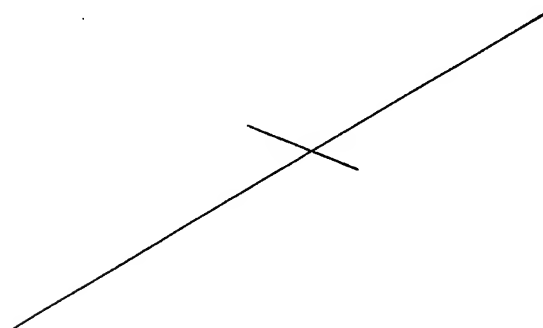
NMR(δ , CDCl_3): 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.99 (2H,

s), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40~7.65 (3H), 7.90

~8.00 (2H)

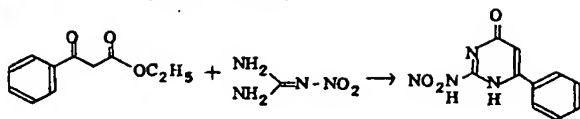
参考例9~14

参考例8と同様に反応を行い表3の結果を得た。



参考例	生成物	表 3 名 称	収率(%) (前反応と連続して反応させた結果)
9		3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル	50
10		4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-オキソ酪酸エチル	68
11		5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-オキソ苣草酸エチル	65
12		4-(2-フランニルメチルチオ)-3-オキソ酪酸エチル	74
13		4-(3-フランニルメチルチオ)-3-オキソ酪酸エチル	65
14		4-(2-フランニルメチルチオ)-3-オキソ酪酸エチル-S-オキシド	32

参考例 15 (第3工程)



3-フェニル-3-オキソプロピオン酸エチル (4.8g)、ニトログアニジン (2.6g) をエタノール (10 ml) に懸濁し、水酸化カリウム (2.8g) の水溶液 (1.5 ml) を加え、3時間還流した。

反応溶液をベンゼンで希釈し、1N-水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、洗液を5%塩酸で酸性にした。

この酸性溶液を酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去し、2-ニトロアミノ-6-フェニル-4(1H)-ピリミドン (3.2g, 55%) を得た

融点: 192.9~193.7℃

IR(cm^{-1}): 1666, 1580, 1206

NMR(δ , DMSO- d_6): 6.39 (1H, s), 7.50~7.65 (3H),

7.70~7.80 (2H)

参考例 16~21

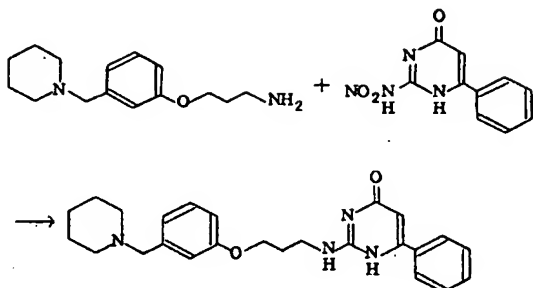
参考例 15 と同様に反応を行い表 4 の結果を得た。

表 4

参考例	生成物	名 称	収率(%)
16		2-ニトロアミノ-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-4(1H)-ピリミドン	16
17		2-ニトロアミノ-6-(3,4-メチレンジオキベンジル)-4(1H)-ピリミドン	61
18		2-ニトロアミノ-6-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル)-4(1H)-ピリミドン	48
19		2-ニトロアミノ-6-((2-フェニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン	50
20		2-ニトロアミノ-6-((3-フェニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン	42
21		2-ニトロアミノ-6-((2-フェニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン-S-オキシド	14

実施例 1

2 - [3 - (3 - ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピルアミノ] - 6 - フェニル - 4 (1H) - ピリミドン の製造



2 - ニトロアミノ - 6 - フェニル - 4 (1H) - ピリミドン (300 mg)、3 - (3 - (ピペリジノメチル) フェノキシ) プロピルアミン (300 mg) をエタノールに溶解し、3日間還流した。

反応溶液を酢酸エチルで希釈し、5% - 塩酸で洗浄、洗液を炭酸カリウム (固体) でアルカリ性とした。

このアルカリ性溶液を酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% - メタノール - クロロホルム) に付し、2 - [3 - (3 - (ピペリジノメチル) フェノキシ) プロピルアミノ] - 6 - フェニル - 4 (1H) - ピリミドン (260 mg、48%) を得た。

IR (cm^{-1}) : 1661, 1612 (film)

NMR (δ , CDCl_3) : 1.35~1.50 (2H), 1.50~1.65 (4H),

2.18 (2H, t, $J=6.9$, 6.9 Hz), 2.25~2.45 (4H),

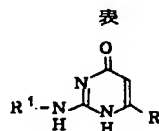
3.42 (2H, s), 3.76 (2H, dt, $J=6.9$, 6.9 Hz), 4.13

(2H, t, $J=6.9$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.80~7.00 (3H)

7.15~7.20 (1H), 7.35~7.50 (3H), 7.90~8.00 (2H)

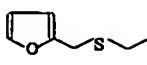
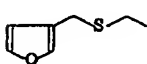
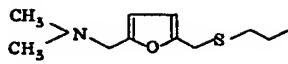
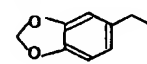
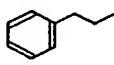

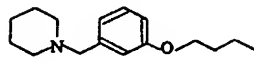
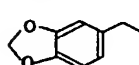
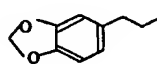
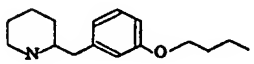
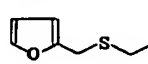
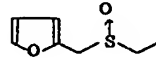
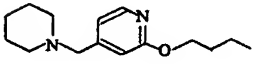
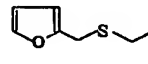
実施例 2 ~ 18

実施例 1 と同様に反応を行い表 5 の結果を得た。



実施例	R ¹	R	収率 (%)
2			55
3	,		52
4	,		38
5			40
6	,		43
7	,		24
8	,		32

表 5 (つづき)

9	,		4 0
10	,		4 3
11			5 2
12	,		5 8
13	,		4 7
14			5 9
15	,		5 4
16			4 5
17	,		3 6
18			3 2

以下表 6 ～ 表 1 1 に実施例 1 ～ 1 8 の分析結果
を記載した。

表 6

実施例	構 造 式	精製法	mp. bp.	¹ H-NMR(300MHz) (CDC ₃ δ)	IR (cm ⁻¹)	その他
1		シリカゲルカラム (5%メタノール-クロロホルム)	ガム	1.35~1.50 (2H), 1.50~1.65 (4H), 2.18 (2H, t, J=6.9, 6.9Hz), 2.25~2.45 (4H), 3.42 (2H, s), 3.76 (2H, dt, J=6.9, 6.9Hz), 4.13 (2H, t, J=6.9Hz), 4.13 (2H, t, J=6.9Hz), 6.21 (1H, s), 6.80~7.00 (3H), 7.15~7.20 (1H), 7.35~7.50 (3H), 7.90~8.00 (2H)	1661, 1612 (film)	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₂ 418.52
2		シリカゲルカラム (7%メタノール-クロロホルム)	アモルファス	2.14 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=6.6Hz), 3.49 (2H, t, J=6.6Hz), 3.61 (2H, s), 3.62 (2H, s), 5.54 (1H, s), 5.90 (2H, s), 6.65~6.75 (3H), 7.45 (1H, s)	1652, 1608 (KBr)	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S 399.46
3		.	.	2.18 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6.3Hz), 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 2.85 (2H, t, J=6.3Hz), 3.51 (2H, t, J=7.2Hz), 3.69 (2H, s), 5.59 (1H, s), 5.89 (2H, s), 6.55~6.70 (3H), 7.51 (1H, s)	1659, 1610 (KBr)	C ₂₀ H ₂₂ N ₅ O ₃ S 413.49
4		.	.	2.07 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=6.0Hz), 3.63 (2H, s), 3.60~3.70 (2H), 6.27 (1H, s), 7.40~7.50 (3H), 7.55 (1H), 7.90~8.00 (2H)	1658, 1607 (KBr)	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S 341.42

実施例1: 2-[3-(3-(ピペリジノメチル)フェノキシ)プロピルアミノ]-6-フェニル-4(1H)-ピリミドン
 2: 2-[2-((5-メチル-4-イミダゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4(1H)-ピリミドン
 3: 2-[2-((5-メチル-4-イミダゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル)-4(1H)-ピリミドン
 4: 2-[2-((5-メチル-4-イミダゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-フェニル-4(1H)-ピリミドン

表 7

実施例	構 造 式	精製法	mp. bp.	¹ H-NMR(300MHz) (δ)	IR (cm ⁻¹)	その他
5		シリカゲルカラム (7%メタノール-クロロホルム)	アモルファス	2.73 (2H, t, J=6.3Hz), 3.54 (2H, t, J=6.3Hz), 3.61 (2H, s), 3.64 (2H, s), 5.54 (1H, s), 5.89 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.70~6.80 (3H) [CD ₃ OD] ¹⁾	1651, 1609 (KBr)	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₅ S ₂ 459.53
6		.	.	2.65 (2H, t, J=8.1Hz), 2.77 (2H, t, J=6.6Hz), 2.86 (2H, t, J=8.1Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.71 (2H, s), 5.54 (1H, s), 5.88 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.60~6.70 (3H) [CD ₃ OD] ¹⁾	1652, 1605 (KBr)	C ₂₀ H ₂₂ N ₇ O ₅ S ₂ 473.56
7		.	.	2.75 (2H, t, J=6.9Hz), 3.59 (2H, dt, J=6.9, 6.9Hz), 3.66 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.06 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=8.1Hz), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.1Hz) [DMSO-d ₆] ¹⁾	1650, 1610 (KBr)	C ₁₈ H ₁₉ N ₇ O ₅ S ₂ 445.50
8		.	.	2.76 (2H, t, J=6.9Hz), 3.61 (2H, dt, J=6.9, 6.9Hz), 3.67 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.44 (1H, s), 7.40~7.50 (3H), 7.90~8.00 (2H) [DMSO-d ₆] ¹⁾	1652, 1607 (KBr)	C ₁₇ H ₁₉ N ₇ O ₅ S ₂ 401.49

1) 測定溶媒

実施例5: 2-[2-((2-グアニル-4-チアゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4(1H)-ピリミドン
 実施例6: 2-[2-((2-グアニル-4-チアゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル)-4(1H)-ピリミドン
 実施例7: 2-[2-((2-グアニル-4-チアゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-4(1H)-ピリミドン
 実施例8: 2-[2-((2-グアニル-4-チアゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-フェニル-4(1H)-ピリミドン

実施例	構 造 式	精製法	mp. bp.	¹ H-NMR (300MHz) (CDCl ₃ δ)	IR (cm ⁻¹)	その他
9		シリカゲルカラム (1% -メタノール- クロロホルム)	アモル ファス	3.00~3.10 (2H), 3.34 (2H, s), 3.55 ~3.65 (2H), 3.70 (2H), 3.83 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.20~6.25 (1H), 6.30~ 6.35 (1H), 6.45 (1H), 7.35~7.40 (1H)	1660, 1606 (KBr)	C ₁₇ H ₂₁ N ₇ O ₂ S ₃ 451.58
10		.	.	2.70 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.25 (2H, s), 3.32 (2H, s), 3.48 (2H, dt, J=6.9, 6.9 Hz), 3.63 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.40 ~6.50 (2H), 7.52 (1H, s), 7.53 (1H, s) [DMSO-d ₆]¹)	1658, 1605 (KBr)	C ₁₇ H ₂₁ N ₇ O ₂ S ₃ 451.58

¹) 測定溶媒

実施例9: 2-[2-((2-グアニル-4-チアゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-((2-フラニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン

実施例10: 2-[2-((2-グアニル-4-チアゾリル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-((3-フラニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン

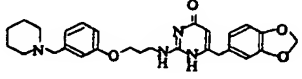
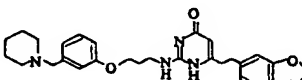
実施例	構 造 式	精製法	mp. bp.	¹ H-NMR (300MHz) (CDCl ₃ δ)	IR (cm ⁻¹)	その他
11		シリカゲルカラム (5% -メタ ノール-クロロ ホルム)	ゴム	2.25 (2×3H, s), 2.69 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.42 (2H, s), 3.53 (2H, t, J= 6.9 Hz), 3.60 (2H, s), 3.67 (2H, s), 5.55 (1H, s), 5.91 (2H, s), 6.08 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.10 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.70~6.80 (3H)	1663, 1607 (film)	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄ S 442.52
12		.	.	2.26 (2×3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.75 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.42 (2H, s), 3.57 (2H, dt, J=6.0, 6.0 Hz), 3.74 (2H, s), 5.61 (1H, s), 5.91 (2H, s), 6.10 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.12 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.60~ 6.70 (3H)	1661, 1609 (film)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₄ S 456.55
13		.	.	2.25 (2×3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.3 Hz) 3.41 (2H, s), 3.72 (2H, dt, J=6.3, 6.3 Hz), 3.76 (2H, s), 6.08 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.10 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.40~ 7.50 (3H), 7.90~8.00 (2H)	1657, 1608 (film)	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S 384.48

実施例11: 2-[2-((5-ジメチルアミノメチル-2-フラニル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4(1H)-ピリミドン

実施例12: 2-[2-((5-ジメチルアミノメチル-2-フラニル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル)-4(1H)-ピリミドン

実施例13: 2-[2-((5-ジメチルアミノメチル-2-フラニル)メチルチオ)エチルアミノ]-6-フェニル-4(1H)-ピリミドン

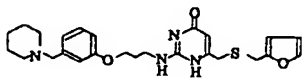
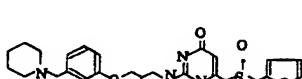
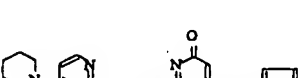
表 10

実施例	構 造 式	精製法	mp. bp.	¹ H-NMR(300MHz) (CDCl ₃ δ)	IR(cm ⁻¹)	その他
14		シリカゲルカラム(5%-メタノール-クロロホルム)	ガム	1.35~1.45(2H), 1.50~1.60(4H), 2.03(2H, tt, J=6.3, 6.3Hz), 2.30~2.40(4H), 3.42(2H, s), 3.53(2H, s), 3.57(2H, dt, J=6.3, 6.3Hz), 4.03(2H, t, J=6.3Hz), 5.44(1H, s), 5.90(2H, s), 6.65~6.95(6H), 7.15~7.20(1H)	1655, 1610 (film)	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄ 476.56
15		.	.	1.35~1.45(2H), 1.50~1.60(4H), 2.08(2H, tt, J=6.3, 6.3Hz), 2.30~2.40(4H), 2.57(2H, t, J=6.3Hz), 2.85(2H, t, J=6.3Hz), 3.40(2H, s), 3.61(2H, dt, J=6.3, 6.3Hz), 4.07(2H, t, J=6.3Hz), 5.49(1H, s), 5.90(2H, s), 6.60~6.95(6H), 7.15~7.20(1H)	1662, 1613 (film)	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₄ 490.59

実施例14: 2-[3-(3-(ピペリジノメチル)フェノキシ)プロピルアミノ]-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-4(1H)-ピリミドン

実施例15: 2-[3-(3-(ピペリジノメチル)フェノキシ)プロピルアミノ]-6-(2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル)-4(1H)-ピリミドン

表 11

実施例	構 造 式	精製法	mp. bp.	¹ H-NMR(300MHz) (CDCl ₃ δ)	IR(cm ⁻¹)	その他
16		シリカゲルカラム(5%-メタノール-クロロホルム)	ガム	1.35~1.50(2H), 1.50~1.60(4H), 2.10(2H, tt, J=6.0Hz), 2.30~2.45(4H), 3.26(2H, s), 3.42(2H, s), 3.62(2H, dt, J=6.0, 6.0Hz), 3.81(2H, s), 4.07(2H, t, J=6.0Hz), 5.65(1H, s), 6.20~6.25(1H), 6.30~6.35(1H), 6.75~6.85(1H), 6.85~6.95(2H), 7.15~7.25(1H), 7.35~7.40(1H)	1658, 1614 (film)	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ S 468.60
17		シリカゲルカラム(7%-メタノール-クロロホルム)	.	1.35~1.50(2H), 1.50~1.65(4H), 2.04(2H, tt, J=5.7, 5.7Hz), 2.30~2.50(4H), 3.42(2H, s), 3.57(2H, t, J=5.7Hz), 3.57(1H, d, J=1.26Hz), 3.70(1H, d, J=1.26Hz), 4.02(2H, t, J=5.7Hz), 4.13(1H, d, J=1.38Hz), 4.38(1H, d, J=1.38Hz), 5.67(2H, s), 6.35~6.40(1H), 6.45~6.50(1H), 6.75~6.85(1H), 6.80~6.95(2H), 7.10~7.20(1H), 7.40~7.50(1H)	1670, 1614 (film)	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ S 484.60
18		カラムクロマト(7%-メタノール-クロロホルム)	.	1.35~1.50(2H), 1.50~1.65(4H), 2.08(2H, tt, J=6.0, 6.0Hz), 2.35~2.55(4H), 3.32(2H, s), 3.47(2H, s), 3.59(2H, dt, J=6.0, 6.0Hz), 3.82(2H, s), 4.40(2H, t, J=6.0Hz), 5.72(1H, s), 6.23(1H, d, J=3.0Hz), 6.29(1H, dd, 3.0, 1.5Hz), 6.75(1H, s), 6.86(1H, d, J=5.4Hz), 7.36(1H, d, J=1.5Hz), 8.08(1H, d, J=5.4Hz)	1662, 1610 (film)	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₃ S 469.59

実施例16: 2-[3-(3-(ピペリジノメチル)フェノキシ)プロピルアミノ]-6-((2-フラニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン

実施例17: 2-[3-(3-(ピペリジノメチル)フェノキシ)プロピルアミノ]-6-((2-フラニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン-S-オキシド

実施例18: 2-[3-(4-(ピペリジノメチル)ピリジル-2-オキシ)プロピルアミノ]-6-((2-フラニルメチルチオ)メチル)-4(1H)-ピリミドン

ヒスタミン H₂ 受容体拮抗作用試験例

ハートレイ系モルモット(雄: 300~350g)を頭部打撲し放血し、心臓を摘出した。混合ガス(O₂ 95%; CO₂ 5%)を通気したクレブス・ヘンゼライト液内で右心房を剝離し、32℃に保ったクレブス・ヘンゼライト液を滴したマグヌス管内(30ml)に懸垂し、マグヌス管内に混合ガスを通気し、静止張力を1gとした。心房の収縮はフォース・ディスプレイメント・トランスデューサーにより記録し、心拍計を連動させて心拍数を測定した。

ヒスタミン(二塩酸塩の形で用いる。以下同じ)を添加量の対数値が1/2の等間隔となる用量で心拍数増加の最大反応が得られるまで、 1×10^{-8} M~ 3×10^{-5} M濃度を累加的にマグヌス管内に加え、ヒスタミンの用量作用曲線を得た。マグヌス管内を数回洗浄した後、試験化合物(1×10^{-6} , 1×10^{-7} M)をマグヌス管内に加え10分後に試験化合物の存在下におけるヒスタミンの用量作用曲線を得た。

HCl + 50% EtOH) 5ml/kg経口投与した。壊死物質投与1時間後に胃を摘出しホルマリンで固定し、発生した潰瘍の面積を測定し、対照群と比較して抑制率を求めた。実施例の化合物の抑制率を下に示す。

試験化合物	抑制率 %
実施例 1	31
実施例 18	35

テトラガストリンによる胃酸分泌亢進に対する抑制作用試験例

本試験は、ゴッシュらの方法(M.N.Ghosh, H.O. Schild, Brif. J. Pharmacol., 13, 54-61 (1958))を一部改良して行なった。

24時間絶食した体重200~250gのウィスター(Wistar)系雄性ラットにウレタン1.4g/kgを腹腔内注射し、麻酔した。

次いで胃の幽門部を結紮した後、食道と前胃部にカニューレを挿入し、固定後、37±1℃に保

最初のヒスタミン用量作用曲線と試験化合物の存在下でのヒスタミンの用量作用曲線から、J.M. Van Rossumの方法(Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 143-299, 1963)によって各化合物のpA₂値を求めた。

その結果を示す。

試験化合物	pA ₂
実施例 5	7.6
実施例 6	7.3
、 14	7.5
、 15	7.5
、 18	7.3

比較のためにシメチジンをを用い、上記と同じ手順によってそのpA₂を測定したがその値は6.5であった。

胃粘膜保護作用試験例

24時間絶食した雄ドンリュース系ラット(150g-250g)を使用した。実験は被験薬(10mg/kg, P.O.)投与30分後に壊死物質(0.4N-

温した1/2000N NaOHを含む生理食塩水をペリスタポンプにて1ml/minの速度で灌流させ前胃部カニューレより流出する液のpHをpHメーターにて連続的に記録した。

テトラガストリン(40 µg/kg/hr)は、尾静脈に装着したカニューレより、持続投与し、胃酸分泌亢進が一定となった(pH 3~4)後に、もう一方の尾静脈カニューレより以下に示す化合物を投与してその影響を調べた。

胃酸分泌抑制作用を明らかに示す用量を以下に規定してその効力を示した。

mg/kg	i.v.	効力
3~10		+
1~3		++
0.3~1		+++
0.1~0.3		++++

試験化合物	効 力
実施例2	+++
・ 5	++++
・ 6	++++
・ 7	+++
・ 11	+++
・ 14	++++
・ 15	++++
・ 16	++
・ 17	++
・ 18	+++
シメチジン	+

特許出願人 富士レビオ株式会社

第1頁の続き

④Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 405/14	2 3 3	6761-4C
417/12	2 3 9	6761-4C
417/14	2 1 1	6761-4C
	2 3 9	6761-4C
// A 61 K 31/505	ACL	
	AEM	
C 07 D 239/47		Z-7166-4C
307/38		7252-4C
317/54		7822-4C
405/04	2 3 9	6761-4C
405/12	2 3 9	6761-4C
407/06	3 1 7	6761-4C
407/12	3 0 7	6761-4C

⑦発 明 者	磯 和	義 員	東京都新宿区下落合4丁目6番7号	富士レビオ株式会社
			内	
⑦発 明 者	山 浦	哲 明	東京都新宿区下落合4丁目6番7号	富士レビオ株式会社
			内	
⑦発 明 者	関 根	章 博	東京都新宿区下落合4丁目6番7号	富士レビオ株式会社
			内	
⑦発 明 者	西 川	雅 史	東京都新宿区下落合4丁目6番7号	富士レビオ株式会社
			内	